

чивших образование в других вузах. Оптимистическая оценка будущей роли кафедры в педагогической и научной деятельности во многом базируется на том, что кафедра и институт располагают устремленными в будущее талантливыми молодыми сотрудниками, которые являются резервом белорусской химической науки.

1. Свиридов В. В., Браницкий Г. А., Рахманов С. К., Кулак А. И. // Вестн. Белорус. ун-та. Сер. 2. 1996. № 3. С. 10.
2. Свиридов В. В., Браницкий Г. А. // Химические проблемы создания новых материалов и технологий: Сб. ст. к 20-летию НИИ ФХП БГУ. Мн., 1998. С. 293.
3. Свиридов В. В. // Там же. С. 323.
4. Свиридов В. В., Браницкий Г. А., Рахманов С. К. // Там же. С. 367.
5. Свиридов В. В. // Синтез, структура и свойства неорганических веществ и коллоидных систем: Тр. конф., посвящ. 100-летию со дня рождения акад. Н.Ф. Ермоленко. Мн., 2000. С. 121.
6. Свиридов В. В., Браницкий Г. А. // Там же. С. 153.
7. Стрельцов Е. А. // Там же. С. 181.
8. Воробьева Т. Н., Рева О. В. // Там же. С. 196.
9. Свиридов В. В. // Химия сегодня и завтра. Мн., 1987.
10. Свиридов В. В., Попкович Г. А., Василевская Е. И. // Неорганический синтез. Мн., 2000.
11. Логинова Н. В. // Бионеорганическая химия: металлокомплексы в медицине. Мн., 2000.
12. Свиридов В. В., Попкович Г. А., Василевская Е. И., Логинова Н. В. Введение в лабораторный практикум по неорганической химии. Мн., 2001.
13. Каратаева Т. Н. Основы кристаллохимии. Мн., 2001.
14. Ивашкевич Л. С., Каратаева Т. П., Ляхов А. С. Рентгенографические методы в химических исследованиях. Мн., 2001.
15. Логинова Н. В., Полозов Г. И. Введение в общую фармацевтическую химию. Мн., 2001.

Поступила в редакцию 18.05.2001.

УДК 547.512+547.729

Л.С. СТАНИШЕВСКИЙ, В.И. ТЫВОРСКИЙ, О.Г. КУЛИНКОВИЧ

РАБОТЫ КАФЕДРЫ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ И ХИМИИ ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В ОБЛАСТИ ХИМИИ МАЛЫХ ЦИКЛОВ



Станишевский Леонид Станиславович – доктор химических наук, профессор кафедры органической химии и химии высокомолекулярных соединений. Область научных интересов – синтез биологически активных гетероциклических соединений. Автор более 150 научных работ.

Тыворский Владимир Исидорович – кандидат химических наук, доцент кафедры органической химии и химии высокомолекулярных соединений. Область научных интересов – химия гетероциклических соединений. Автор более 70 научных работ.

Кулинкович Олег Григорьевич – доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой органической химии и химии высокомолекулярных соединений. Область научных интересов – органический синтез, фазовые превращения водорастворимых полимеров. Автор более 120 научных работ.

The brief review of works carried out at the Department of Organic Chemistry and Chemistry of High-molecular Compounds, Chemical Faculty, Belarussian State University, in the field of small-size carbo- and heterocycles is brought.

Основное научное направление, традиционно развиваемое на кафедре органической химии БГУ, – разработка новых методов синтеза широкого круга полифункциональных веществ на базе превращений напряженных карбоциклических и гетероциклических систем. Фундамент этих исследований был заложен известным химиком-органиком, член-корреспондентом АН СССР, профессором Н.А. Прилежаевым, с именем которого неразрывно связана история создания кафедры органической химии и химического факультета в целом. В БГУ вместе со своими учениками он продолжил исследования по окислению ненасыщенных органических соединений надкислотами – реакция Прилежаева. Эта реакция чрезвычайно широко используется в практике тонкого органического синтеза как общий метод получения α -окисей (оксиранов) – одного из важнейших классов органических соединений.

В дальнейшем под руководством член-корреспондента АН БССР И.Г. Тищенко на кафедре проводилось систематическое изучение химических превращений ацилоксиранов, являющихся продуктами окисления пероксидом водорода соответствующих α -, β -ненасыщенных карбонильных соединений в присутствии оснований. В этой области исследований получены новые результаты по традиционным для химии оксиранов процессам раскрытия трехчленного цикла под действием разнообразных нуклеофильных реагентов: аминов, воды, спиртов, фенолов и их тиоаналогов. Существенный интерес представляют исследования по синтезу пятичленных гетероциклических соединений на основе реакций расширения трехзвенного кольца ацилоксиранов и их азотистых аналогов ацилазиридинов, приведшие к новым методам получения ацилзамещенных 1,3-диоксоланов, оксазолинов, имидазолов и γ -бутиролактонов.

Впервые изучены также реакции ацилоксиранов при участии ацильного фрагмента, протекающие с сохранением трехчленного цикла. При этом разработаны простые и удобные методы получения полифункциональных эпоксидных соединений, таких как акрилоилоксираны, производные оксиранилакриловых и оксиранилглицидных кислот, этоксивинилоксираны, енаминоэпоксикетоны. На основе полученных высокорекреационных полупродуктов были синтезированы разнообразные труднодоступные гетероциклические системы, представляющие практический интерес. Так, акрилоилоксираны оказались удобными предшественниками ранее неизвестных стереоизомерных 3-гидрокси-4-пиперидонов, которые, в свою очередь, использованы как исходные для получения 3,4-дигидрокси-пиперидинов, фууро[2,3-с]пиперидинов и 1,5-метано-2-бензазоцинов, обладающих различными видами биологической активности, а также конденсированных и мостиковых трициклических систем: пиридо[1,2-с][1.3]бензоксазинов и 6-аза-2-окса-3,4-бензобицикло[3.3.1]нонанов. Гидрокси-пиперидоны были введены в эффективные синтетические схемы получения бензо[а]хинолизин-2-онов и бензо[а]фууро[2,3-г]хинолизинов, близких по структуре к природным биологически активным соединениям.

Исходя из эфиров оксиранилакриловых и оксиранилглицидных кислот, разработаны удобные подходы к 5-гетерометил-2(5Н)-фуранонам различного строения, включая природный γ -гидроксиметилзамещенный ненасыщенный γ -лактон умбелактон и его структурный изомер, являющийся ключевым интермедиатом в синтезе антибиотика лептохлорина [1].



В последние годы продолжены исследования в этом направлении с целью создания новых методологий синтеза практически важных гетероциклических структур на основе ацилоксиранов, продуктов их превращений и родственных ненасыщенных соединений, а также для изучения их синтетических возможностей и других областей применения.

На основе реакции гидроцианирования 3-гидроксипиперидин-4-онов, хинолонов и соответствующих иминов разработаны высокоэффективные стереоселективные методы получения производных дигидрокси- и аминогидроксиизонипекотиновых кислот. Результаты исследования стереохимии этого процесса в условиях кинетического и термодинамического контроля позволили предложить препаративные методики синтеза индивидуальных эпимерных продуктов. Показана возможность получения из них бициклических оксазинонов и спироциклических диоксоланонов. С целью синтеза гетероциклических аналогов ГАМК были развиты препаративные методы превращения диастереомерных α -, β -дигидроксипиперидинкарбонитрилов в соответствующие амиды, кислоты и сложные эфиры. Для ряда синтезированных соединений обнаружена антимикробная активность [2].

Совместно с кафедрой фармакологии Минского медицинского института разработаны высокоактивные миорелаксанты "дитолоний" и "диэтоний".

В рамках настоящей тематики также велись исследования по разработке методов получения производных хинолина, пиридина и других гетероциклов на базе этоксивинилоксиранов, дициановинилоксиранов, эпоксиаминовинилкетонов. Изучены реакции ацилоксиранов с малонитрилом, диметил-ацеталем диметилформамида, а также этоксивинилоксиранов с основаниями Шиффа. Синтезированные эпоксиаминовинилкетоны превращены в декагидрохинолоны различного строения [3].

С целью синтеза потенциально биологически активных перфторалкилированных гетероциклических соединений разработан эффективный способ получения 5-алкил(арил)замещенных и 5,6-диалкилзамещенных 2-(перфторалкил)-4Н-пиран-4-онов путем дегидратации 3-гидрокси-2,3-дигидро-4Н-пиран-4-онов – продуктов конденсации 2-ацетилоксиранов с эфирами перфторалкановых кислот. Обнаружена термическая перегруппировка с сужением цикла ацетатов и бензоатов указанных гидроксидигидропиранонов, приводящая к замещенным 3(2Н)-фуранонам. 6-Алкил-, 5- и 6-арилзамещенные и не содержащие в этих положениях заместителей перфторалкилированные 4Н-пиран-4-оны получены также взаимодействием эфиров перфторалкановых кислот с β -гетеровинил- и этинилметилкетонами. На базе этих соединений синтезированы ранее неизвестные и перспективные для использования фторированные аналоги лазерных красителей дицианометиленипиранового ряда, а также 4(1Н)-пиридиноны и 4-пиридинолы, которые были вовлечены в реакции гидридного восстановления, алкилирования и аминирования [4].

Результаты этих исследований использованы в разработке простого четырехстадийного синтеза природного дипиридинного антибиотика церуломицина Е, методов получения фторированных аналогов применяемых в медицинской практике анальгетиков, а также удобных в препаративном отношении подходов к новым трифторметилированным 4-аминопиридинам на основе взаимодействия 4-пиридинолов с тозилизоцианатом или хлорацетамидом. Показано, что 5-алкил- и 5-арилзамещенные 2-(трифторметил)-4-аминопиридины являются эффективными предшественниками для получения трифторметилированных конденсированных азотсодержащих соединений, в частности, труднодоступных 1Н-пирроло[4,3-с]пиридинов, 1Н-пирроло[3,2-с]пиридинов и бензо[с][1.6]нафтиридинов [5].



С начала 1970-х гг. на кафедре начаты работы в области химии циклопропановых соединений. Было установлено, что карбонильные производные галогенциклопропанов, имеющие в трехчленном цикле подвижный атом водорода в геминальном положении к карбонильной функции, способны в мягких условиях вступать в реакции нуклеофильного замещения атомов галогена по механизму отщепления-присоединения. Эти реакции с O- и N-нуклеофилами протекают через промежуточное образование донорно-акцепторных циклопропанов, которые в условиях реакции обычно подвергаются самопроизвольному раскрытию цикла, приводя к соответствующим 1,4-дикарбонильным соединениям или пятичленным гетероциклам. 5,5-Диалкокси-4,5-дигидрофураны – продукты перегруппировки 2,2-диалкоксциклопропилкетон – явились удобными исходными веществами в синтезе широкого круга функциональных органических соединений, например ацеталей γ -кетоальдегидов и 2-алкоксифуранов.

Взаимодействием тиофенолята натрия с гем-дихлорциклопропилкетонами с высокими выходами синтезированы высокореакционные гем-дифенилтиоциклопропилкетоны, которые в исключительно мягких условиях подвергаются кислотнo-катализируемой перегруппировке в дифенилтиоацетали β -оксокетонa, а также служат удобным источником получения дифенилтиоацеталей α -, β -непредельных кетонa. Реакцией гем-дихлорциклопропилкетонa со смесями различных нуклеофилов синтезированы малодоступные тиоамиды β -оксокарбоновых кислот, 2-диалкиламинотиофены и 2-диалкиламинопирролы. Установлено, что карбонильная функция оказывает также значительное активирующее действие на процессы нуклеофильного замещения атома галогена в α -бромциклопропилкетонах. В этих случаях типичными являются реакции нуклеофильного замещения у атома галогена и перегруппировка Фаворского [6, 7].

Альтернативный подход к получению донорно-акцепторных циклопропановых соединений основан на использовании реакций 1,3-элиминирования 3-галоген-2-алкоксипропилкетонa, что позволило разработать ряд новых эффективных методов синтеза 1,4-дикарбонильных соединений и их производных. Найден эффективный путь получения 1,4-дикарбонильных соединений, базирующийся на конденсации α -бромкетонa с метилкетонами в присутствии слабых оснований через стадию образования гидроксциклопропановых интермедиатов.

Важным научным результатом проведенных в последние годы работ явилось открытие новой реакции магнийорганических соединений со сложными эфирами в присутствии алкоксидов титана, приводящей к замещенным циклопропанолам. Проведенные систематические исследования этой реакции позволили предложить механизм и выяснить основные закономерности ее протекания. Главная особенность этого необычного превращения заключается в действии магнийорганического соединения как эквивалента вицинального дианиона, тогда как во всех других известных синтетически полезных превращениях этих широко распространенных реагентов они выступают в качестве эквивалентов соответствующих моноанионов или радикалов. Реакция, как правило, приводит к высоким выходам целевых продуктов, характеризуется высокой стереоселективностью, может осуществляться в каталитическом варианте и проста в экспериментальном исполнении. В качестве катализаторов могут также использоваться алкоксидные соединения ванадия.

Дополнительная возможность расширения области препаративного использования реакции сложных эфиров с магнийорганическими реагентами в присутствии алкоксидов титана заключается в вовлечении олефинов в про-



цессы лигандного обмена в промежуточных титан-олефиновых комплексах. Найдено, что реакция этилмагнийбромид с этилацетатом в присутствии стирола и тетраизопропоксида титана как катализатора приводит к стереоселективному образованию (Z)-1-метил-2-фенилциклопропанола. В аналогичное превращение вовлекаются также гомоаллиловые спирты. Получены данные по распределению дейтерия в продуктах титан-катализируемого циклопропанирования сложных эфиров $(CD_3)_2CHMgBr$, которые согласуются с постулированными механизмами образования и взаимопревращения диалкоксититанациклопропановых реагентов.

Обнаружено, что алкоксиды титана катализируют также реакции алкил-магнийгалогенидов с аллиловыми спиртами. Результатом этих реакций является образование продуктов формального S_N2' -замещения гидроксильной группы на алкильный радикал или продуктов восстановительного элиминирования гидроксильной группы. Взаимодействие циклических аллиловых эфиров с этой системой реагентов с высокой стереоизбирательностью приводит к соответствующим транс-алкенам. Главными факторами, определяющими направление реакции, являются структура исходного аллильного соединения и используемого реагента Гриньяра. Предложен механизм реакции алкилирования аллиловых спиртов, ключевой стадией которого является формирование углерод-углеродной связи между связанными в комплекс с двухвалентным титаном олефиновыми фрагментами. Полученные экспериментальные данные позволили предположить, что эта стадия реакции инициируется присоединением магнийорганического соединения к титан-олефиновому комплексу.

Значительное внимание было уделено вопросам использования циклопропановых соединений для получения веществ, имеющих практическое значение. На основе превращений этих соединений были разработаны эффективные схемы синтеза основных компонентов половых феромонов персиковой плодовой гни, червеца Комстока, яблонной и сливовой плодовой гни, непарного шелкопряда и шелкопряда-монашенки, жуков-короедов рода *Ips*, рыжего таракана и миксобактерии *Stigmatella aurantiaca*. Впервые синтезированы биологически активные оксидциклопропановые аналоги диспарлора – полового феромона непарного шелкопряда и шелкопряда-монашенки и циклопропановый аналог феромона персиковой плодовой гни, ключевых циклопентеноновых интермедиатов в синтезе простагландинов, природного алкалоида витасомнина, гипоглицина А, циклопентеноидного антибиотика метилениомицина Б и некоторых других природных соединений [8, 9].

1. Станишевский Л. С., Кулинкович О. Г. // Вестн. Белорус. ун-та. Сер. 2. 1996. № 3. С. 36.
2. Лахвич Ф. Ф., Лахвич О. Ф., Станишевский Л. С. // ХГС. 1997. № 4. С. 523.
3. Аврутина О. Ю., Кудреватых М. В., Бубель О. Н. // ЖОрХ. 1999. Т. 35. Вып. 1. С. 112.
4. Тыворский В. И., Бобров Д. Н. // ХГС. 1998. № 6. С. 780.
5. Tyvorskii V. I., Bobrov D. N., Kulinkovich O. G. et al. // Tetrahedron. 1998. Vol. 54. № 12. P. 2819; 2000. Vol. 56. № 37. P. 7313.
6. Кулинкович О. Г. // Успехи химии. 1989. Т. 58. № 8. С. 1233; 1993. Т. 62. № 9. С. 887.
7. Idem // Polish J. Chem. 1997. Vol. 71. P. 845.
8. Kulinkovich O. G., De Meijere A. // Chem. Rev. 2000. Vol. 100. № 8. P. 2789.
9. Kulinkovich O. G. // Pure Appl. Chem. 2000. Vol. 72. № 9. P. 1715.

Поступила в редакцию 17.05.2001.

